

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: imaging strategies and cost-effectiveness aspects in diagnostic work-up and post-therapeutic follow-up

Citation for published version (APA):

van Zwam, W. H. (2013). *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: imaging strategies and cost-effectiveness aspects in diagnostic work-up and post-therapeutic follow-up*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130628wz>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130628wz](https://doi.org/10.26481/dis.20130628wz)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 06 May. 2023

Summary

Patients with subarachnoid haemorrhage (SAH) need immediate diagnostic imaging and treatment where indicated. This poses a big challenge for physicians involved. Fortunately, spectacular improvements in both imaging and treatment have been achieved in the last two decades, and these have been thoroughly evaluated resulting in hundreds of articles being published on the subject.

Chapter 1 of this thesis takes you on a journey from the first description of a SAH to current scientific activities in this field. If you read nothing else, reader of this Summary, I invite you to at least read the highly interesting story that is Chapter 1.

Although this thesis, on the whole, focuses on diagnostic imaging, the evolution of SAH therapy is addressed as well. However, the concurrent development of different diagnostic modalities and the studies concerning these developments are elaborated on more extensively.

Despite the fact that all steps taken in diagnostic tests have been, at least partially, investigated in the past few years, there are still gaps in our knowledge. In addition, the rapid development of diagnostic techniques requires continuous research. In subsequent chapters we present our work in this field, which fills some of the gaps.

In 2002 we designed a study called ‘Magnetic resonance Angiography with Contrast for the detection of Cerebral Aneurysms’ (MACCA). The rationale behind the study was that magnetic resonance angiography (MRA) has large advantages in not involving patient exposure to either ionising radiation or iodinated contrast material. Furthermore, contrast enhanced MRA (CEMRA, using non-iodinated contrast material) was expected to give better quality images than non-contrast-enhanced MRA. A disadvantage of MRA is that patients must be transferred to a MR-suite after the standard non-contrast-enhanced CT made to detect the SAH, whereas computed tomographic angiography (CTA) can be performed directly without need for such a transfer. MRA would therefore be preferable only if it performed better than CTA in aneurysm detection or in determining optimal treatment.

For the MACCA study 75 patients presenting with SAH underwent an additional MRA on top of the standard CTA and digital subtraction angiography (DSA), DSA serving as standard of reference. Due to logistics inclusion of patients took longer than expected, but in 2006 the last patient was included.

Chapter 2 describes the MACCA study results with respect to aneurysm detection, showing that performance of CEMRA and CTA in detecting intracranial aneurysms does not significantly differ.

The second part of the MACCA study evaluated the performance of CEMRA and CTA in assessing suitability of endovascular coiling - or ‘coilability’- of detected aneurysms. Results are described in **Chapter 3**. We found no significant difference in the performance of CEMRA and CTA in assessing coilability.



The assessment of coilability itself is difficult because no definite criteria for coilability exist. Although a wide neck of the aneurysm or vessels originating from the aneurysm are generally factors leading to preference for surgical treatment, the choice of treatment remains subjective depending on skills and experiences of the treating neuro-interventionalist or neurosurgeon. In Chapter 3 this is demonstrated by the low interobserver agreement we found in the evaluation of the standard of reference, DSA, by two experienced neuro-interventionalists with respect to coilability (Kappa 0.41). Despite this obvious difficulty in assessing coilability of an aneurysm, the results of the study remain valid as long as no better way of evaluating the performance of imaging modalities with respect to coilability of intracranial aneurysms exists.

Since MRA appears to perform equally to CTA at best, the latter must remain the preferred imaging modality for patients with SAH. This is even truer now that CT technique has considerably improved since the inclusion of our study took place, as can be read in Chapter 1, whilst technical developments in MRI during this period are limited and the same MRA at 1.5 Tesla is still widely used.

Potential consequences of using different imaging strategies in choice of treatment of SAH can be identified by running a simulation which evaluates the effects of different imaging strategies on both patient treatment and diagnostic costs. **Chapter 4** describes our simulation study in which, using the images from the MACCA-study, different combinations of CEMRA and DSA were tried. We found that non-invasive imaging like CEMRA as first line modality is safe and less expensive than performing diagnostic DSA in all patients, reserving additional diagnostic DSA for those patients in whom no aneurysm is found or harboring an aneurysm that is probably not suitable for endovascular treatment. In our study group of 75 patients this imaging strategy would save 46 diagnostic DSA's translating to a total of approximately 14,500 Euro in diagnostic costs. On the other hand, it would also lead to one patient undergoing surgical clipping of an aneurysm that was coilable based on DSA, and to one patient undergoing an unsuccessful coiling attempt under general anaesthesia. In view of the small difference in outcome after coiling versus clipping, however, and the small additional risk of general anaesthesia during a DSA, this disadvantage is deemed acceptable.

For the assessment of coilability one should consider the background of the centres in which the assessment is carried out: it is probable that centres where more than 90% of intracranial aneurysms are treated by endovascular means use different coilability criteria than centres treating the majority of aneurysms by surgical clipping. **Chapter 5** gives an overview of our neuro-interventional practice from 2000 to 2008, elucidating the clinical background of the studies in previous chapters. In this overview we evaluated 443 ruptured aneurysms in 403 patients treated in our hospital in that time-period: 173 patients (42.9%) harbouring 199 aneurysms underwent surgical treatment, and 244 (55.1%) aneurysms were coiled in 230 patients. During an average follow-up period of 33.9 months (range 12 – 106), rebleeding occurred in 3.1% of patients after surgical treatment, and in 2.3% after endovascular treatment. Total mortality (related and unrelated to the SAH) in this follow-up period was 11.6% after surgery, and 17.4% after coiling ($p=0.104$), but pretreatment clinical condition according to Hunt and Hess grading scale (HH) was significantly better in surgically treated patients ($p=0.018$). These figures are comparable with other publications, taking into account the frequently poor clinical condition of

patients at the time of presentation, and affirms the efficacy of our centre's policy of letting a multidisciplinary team decide what type of treatment is given to patients with a ruptured intracranial aneurysm.

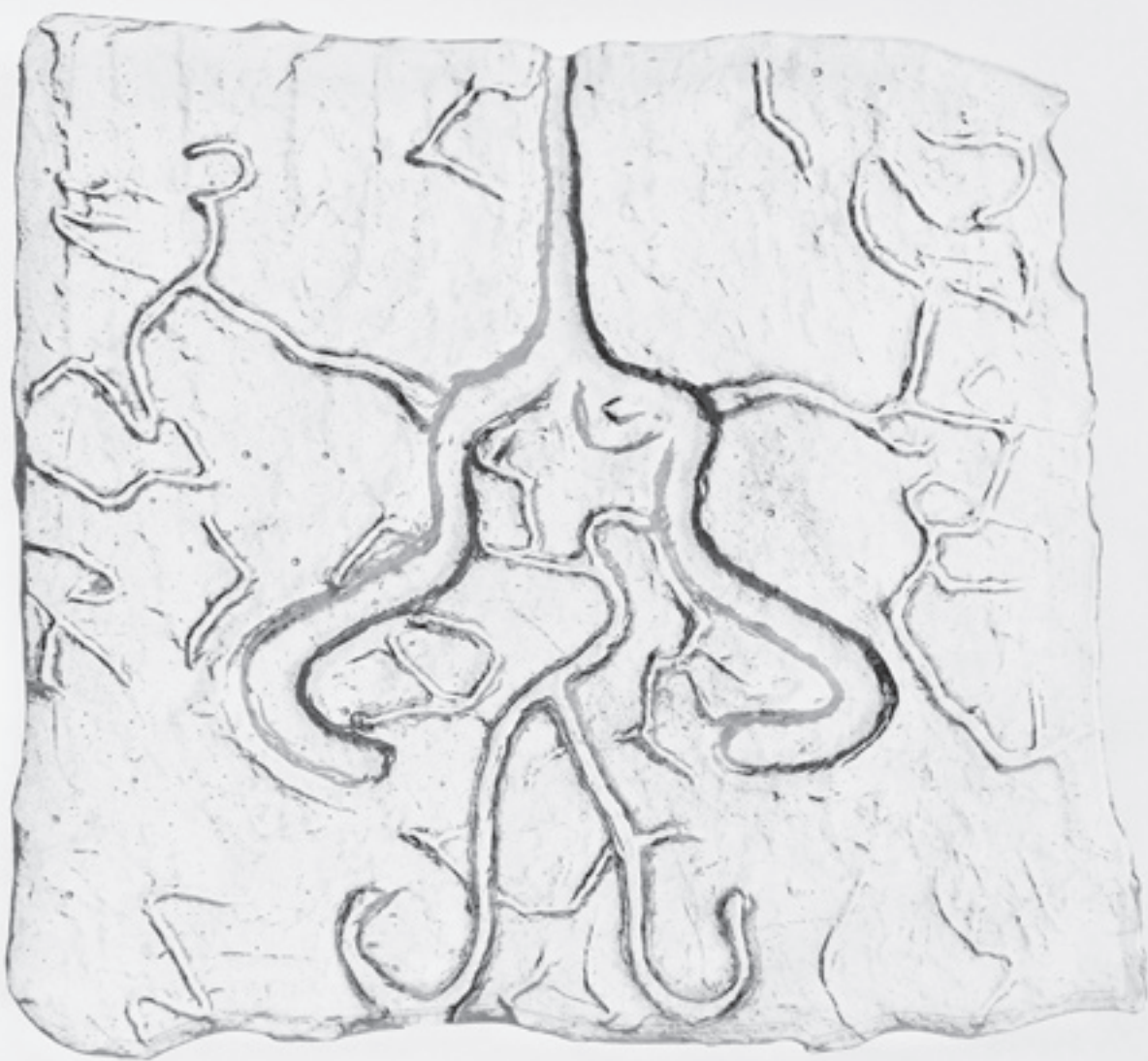
When an intracranial aneurysm has been coiled, follow-up is recommended because recanalization of a coiled aneurysm occurs regularly. In our own population, increasing compaction of the coil mass was observed in 38.1% during follow-up (72 of 189 aneurysms for which a follow-up study was available), and 16 (22%) of these were retreated. DSA has been used for many years now to assess recanalization of coiled aneurysms at follow-up. Recent studies, however, have shown MRA to be a good alternative. Most of these studies use a flow dependent MRA sequence for recanalization assessment. In order to assess the performance of CEMRA in detecting recanalization, we carried out a prospective study using CEMRA in the follow-up of coiled aneurysms, with DSA as standard of reference, and compared the results with those from studies using flow dependent MRA. The results are described in **Chapter 6**. We found a sensitivity of 81.8% and negative predictive value of 90.5% for CEMRA, which does not differ from values published in the literature for flow dependent MRA sequences. This study shows that CEMRA can be used in the follow-up of coiled aneurysms, but because CEMRA has such a low positive predictive value (36.7%), additional DSA may be required where incomplete occlusion is seen on CEMRA images.

The first follow-up study is usually performed at six months after treatment. In our centre it is standard procedure to follow-up a second time 24 months after treatment. Recently the question was raised in the literature whether prolonged follow-up, when an aneurysm is adequately occluded at six months, yields any advantages. Adequately occluded aneurysms are those that are completely occluded or show a small neck remnant (Class 1 and Class 2 of the Roy and Raymond classification (R&R)). We performed a long-term follow-up study of a group of patients with aneurysms that were adequately occluded at six months follow-up, and investigated the relation between Class 2 R&R at six months and late recanalization. We compared our results to those obtained from the Ferns et al. LOTUS study, of which our group of patients was a subset. This we describe in **Chapter 7**. Three of our 62 patients (4.8%, 95% Confidence Interval (CI) 1.3-14.4%) with a total of 71 aneurysms (2.5%, 95%CI 1.1-12.7%) showed late recanalization; none of these reopened aneurysms were retreated however (0.0%, 95%CI 0.0-6.4%). All three of the recanalized aneurysms had been classified as completely occluded (Class 1) at the end of the coiling procedure, and at six months follow-up. These results are comparable to those of the LOTUS study, leading to the conclusion that prolonged follow-up, within the first 5-10 years after coiling, is not beneficial in terms of detecting recanalized aneurysms requiring retreatment in patients with coiled aneurysms that are adequately occluded at 6 months. Furthermore, no relationship was found between Class 2 R&R and late recanalization, and thus a simplification of occlusion classification can be introduced: coiling of aneurysms at 6 months can be described as 'adequate' or 'inadequate'.

Chapter 8 describes a study assessing cost-effectiveness of different imaging modalities in patients with non-traumatic SAH. CTA, MRA and DSA and combinations of CTA or MRA with DSA are evaluated, using a decision model that calculates costs and benefits in quality-adjusted life-years (QALYs) accruing to

cohorts of 1000 patients in the duration of one year. Differences in cost - benefit balance are mostly due to the varying costs of imaging modalities set against their sensitivity and specificity in both aneurysm detection and coilability assessment. Our model shows that a diagnostic DSA in all patients is more cost-effective than CTA or MRA as single diagnostic modality before treatment, but that a combination of CTA with DSA, where DSA is performed when CTA detects no aneurysm or finds an aneurysm not suitable for endovascular treatment, is marginally more cost-effective than a diagnostic DSA in all patients. The difference in cost between this combination and a diagnostic DSA in all patients may appear minimal (0.1%: 41 Euro on top of a total one year estimated cost of nearly 40,000 Euro), but we expect this difference to be bigger in practice, as we explain in Chapter 8.

Finally in **Chapter 9** we make nine proposals for treatment and assessment of SAH, based on the results from our own research in combination with results from the published research described in Chapter 1. These proposals provide a basis for discussion and future research, for which we give a few suggestions at the end of chapter 9.



Samenvatting

Samenvatting

Snelle, adequate diagnostiek en behandeling van patiënten met een subarachnoïdale bloeding (SAB) vormt een uitdaging voor iedere arts die met deze patiënten geconfronteerd wordt. In de afgelopen decennia hebben er spectaculaire ontwikkelingen plaatsgevonden in zowel beeldvormende diagnostiek als in therapie, en deze nieuwe ontwikkelingen zijn uitgebreid onderzocht, wat terug te vinden is in de honderden publicaties in recente medische literatuur.

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift beschrijft de geschiedenis vanaf de eerste beschrijving van een SAB tot aan de recente ontwikkelingen, en ik zou u, lezer van deze samenvatting, van harte willen aanbevelen op zijn minst deze bijzondere geschiedenis te lezen.

Hoewel dit proefschrift de beeldvormende diagnostiek van de patiënt met een SAB behandelt, wordt in dit eerste hoofdstuk ook de evolutie in de behandeling beschreven. De nadruk ligt echter op het onderzoek naar de verschillende diagnostische mogelijkheden.

Ondanks het feit dat alle stappen die nodig zijn voor compleet onderzoek naar diagnostische testen – geheel of gedeeltelijk – zijn doorlopen, zijn er altijd facetten waar onze kennis nog onvoldoende is. Bovendien gaan de ontwikkelingen in diagnostische technieken zo snel dat continue onderzoek noodzakelijk blijft. In de volgende hoofdstukken presenteren we onze bijdragen in dit onderzoeksveld.

In 2002 werd de MACCA studie (Magnetic resonance Angiography with Contrast for the detection of Cerebral Aneurysms) ontworpen. De idee achter deze studie was dat magnetische resonantie angiografie (MRA) een aantal voordelen heeft ten opzichte van CT angiografie (CTA) en digitale subtractie angiografie (DSA), aangezien geen ioniserende straling en geen jodiumhoudend contrastmiddel wordt gebruikt. Contrast versterkte MRA (CEMRA, waarbij een niet-jodiumhoudend contrastmiddel wordt gebruikt) zou bovendien theoretisch kwalitatief betere beelden opleveren dan de flow-afhankelijke MRA sequenties. Een nadeel van het gebruik van MRA als diagnostische modaliteit is echter dat patiënten dienen te worden overgebracht van de CT, waar de SAB wordt gediagnostiseerd, naar de MRI-ruimte, terwijl een CTA direct aansluitend aan de standaard CT kan worden verricht, zonder dat een verplaatsing van de patiënt nodig is. MRA zou derhalve slechts dan te prefereren zijn als het significant betere resultaten zou opleveren in het detecteren van intracranieële aneurysmata of voor het bepalen van de optimale behandeling van deze aneurysmata.

Voor de MACCA studie ondergingen 75 patiënten met een SAB een extra CEMRA naast de standaard uitgevoerde CTA. Bovendien ondergingen al deze patiënten een DSA, welke als gouden standaard werd gebruikt. Inclusie van patiënten nam meer tijd in beslag dan verwacht, maar uiteindelijk werd in 2006 de laatste patiënt geïncludeerd. In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van de MACCA studie met betrekking tot aneurysma detectie. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in aneurysma detectie tussen CEMRA en CTA.



In het tweede deel van de MACCA studie werd in deze zelfde patiëntengroep onderzocht in hoeverre men op basis van de CEMRA- en CTA-beelden kon bepalen of een aneurysma endovasculair te behandelen zou zijn (de 'coilbaarheid' van een aneurysma), met DSA of de uiteindelijke klinische coilbaarheid als gouden standaard. De resultaten worden beschreven in **Hoofdstuk 3**. Ook hier werd geen statistisch significant verschil tussen CTA en CEMRA gevonden. Het bepalen van coilbaarheid is lastig aangezien er geen harde criteria voor bestaan. Hoewel aneurysmata met een brede hals of met takken welke ontspringen uit de basis van het aneurysma bij voorkeur chirurgisch worden behandeld, berust in veel gevallen de keuze op de voorkeuren en ervaringen van de behandelend neuro-interventionalist of neurochirurg. In Hoofdstuk 3 blijkt deze subjectiviteit uit de lage interobserver overeenkomst wanneer de gouden standaard (DSA) wordt beoordeeld door twee onafhankelijke ervaren beoordelaars ($Kappa = 0,41$). Ondanks deze wat onzekere gouden standaard blijven de resultaten van dit deel van de studie van waarde, zolang er geen betere methode is om coilbaarheid vast te stellen.

Aangezien CEMRA niet beter blijkt te presteren dan CTA in detectie van aneurysmata of bepalen van coilbaarheid, behoudt CTA de voorkeur als diagnostische modaliteit bij patiënten met een SAB. Dit zal zeker niet veranderd zijn nu, sinds ons onderzoek, de CT techniek een enorme vooruitgang heeft geboekt, terwijl de ontwikkelingen in MRA in deze periode slechts beperkt zijn geweest: 1,5 Tesla MRI scanners worden nog altijd veel gebruikt, terwijl de 2- en 4- detectorring CT scanners, gebruikt in ons onderzoek, ondertussen allen vervangen zijn door 16-, 64- of meer detectorring CT scanners.

Eventuele klinische en financiële gevolgen van de keuze voor een bepaalde modaliteit kunnen onderzocht worden door middel van een simulatiestudie. In **Hoofdstuk 4** wordt een studie beschreven waarin we, op basis van de onderzoeken verricht in de MACCA studie, verschillende combinaties van CEMRA en DSA simuleerden en de klinische en financiële gevolgen evalueerden. Het gebruik van een non-invasieve modaliteit als CEMRA als eerste onderzoek gevolgd door een aanvullend DSA als geen aneurysma gevonden werd of als een aneurysma niet coilbaar leek, bleek veilig, en goedkoper dan alle patiënten direct een DSA laten ondergaan. In onze studie groep van 75 patiënten zou met deze strategie 46 patiënten een diagnostisch DSA bespaard blijven wat een kosten reductie van ongeveer 14.500 Euro zou opleveren. Het zou echter ook resulteren in één chirurgische clipping procedure van een aneurysma welke op basis van de DSA beelden gecoild had kunnen worden, en in één coiling procedure onder algehele anaesthesie, waar de DSA bij aanvang zou aantonen dat het aneurysma niet coilbaar was. Deze klinische consequenties zijn acceptabel in het licht van de geringe verschillen in uitkomst na coilen en na clippen, zoals beschreven in de International Aneurysm Treatment Study (ISAT), en gezien de huidige geringe risico's van algehele narcose.

Zoals eerder beschreven is 'coilbaarheid' een enigszins subjectief gegeven, en ook afhankelijk van de context waarin deze beoordeling plaatsvindt: in centra waar meer dan 90% van de intracraniele aneurysmata gecoild wordt zal men andere criteria voor coilbaarheid hanteren dan in centra waar het merendeel van deze aneurysmata geclipt wordt. De context van de in dit boek beschreven studies wordt gegeven in **Hoofdstuk 5**, waar een overzicht van onze neurovasculaire praktijk met betrekking tot geruptureerde aneurysmata wordt beschreven in de periode van 2000 tot 2008. Van de geëvalueerde

443 aneurysmata in 403 patiënten werden er 244 (55,1%) in 230 patiënten gecoid, en 173 patiënten (42,9%) met 199 aneurysmata werden geopereerd. Gedurende een gemiddelde follow-up van 33,9 maanden (range 12 - 106) werd een nieuwe SAB ('rebleed') gezien in 3,1% van de chirurgisch behandelde patiënten en in 2,3% van de endovasculair behandelde patiënten. Totale mortaliteit (zowel gerelateerd als onafhankelijk van de SAB) in deze vervolperiode was 11,6% na operatie en 17,4% na endovasculaire behandeling ($P=0,018$). Deze getallen zijn vergelijkbaar met die in andere publicaties, rekening houdend met de slechte klinische conditie van een relatief groot deel van onze patiëntengroep ten tijde van binnenkomst, en ze ondersteunen ons beleid waarbij een multidisciplinair team beslist welke behandeling het beste is voor een patiënt met een geruptureerd intracranieel aneurysma.

Follow-up van gecoidde aneurysmata is nodig omdat heropening of rekanalisatie van een gecoid aneurysma regelmatig voorkomt. In onze onderzochte groep kwam dit voor in 38,1% (72 van 189 aneurysmata waarvan een follow-up onderzoek beschikbaar was) en 16 van deze 72 (22%) werden opnieuw behandeld.

DSA was lange tijd de het meest geschikte onderzoek voor follow-up van gecoidde aneurysmata. MRA bleek in recente studies echter een goed alternatief. In de meeste van deze studies werd een flow gewogen MRA sequentie gebruikt. Om de kwaliteit van Contrast Enhanced MRA (CEMRA) in het beoordelen van rekanalities van gecoidde aneurysmata te evalueren hebben we een prospectieve studie uitgevoerd waarin patiënten een CEMRA onderzoek naast de standaard DSA ondergingen voor follow-up van een gecoid aneurysma. De DSA fungeerde als gouden standaard. De resultaten werden vergeleken met andere studies waar flow gewogen sequenties werden gebruikt. De resultaten van onze studie zijn beschreven in **Hoofdstuk 6**. CEMRA had een sensitiviteit van 81,8% en een negatief voorspellende waarde van 90,5%, wat niet veel anders is dan in de literatuur beschreven voor flow gewogen MRA sequenties. Onze studie toont aan dat CEMRA gebruikt kan worden voor de follow-up van gecoidde intracranieële aneurysmata, maar dat de lage positief voorspellende waarde (36,7%) een DSA nodig maakt bij aneurysmata waar een rekanalisatie is waargenomen met CEMRA.

In het algemeen wordt een eerste follow-up zes maanden na de behandeling gedaan. In onze kliniek wordt standaard een follow-up onderzoek gedaan zes maanden en 24 maanden na de behandeling. Recent is de vraag gerezen of langere follow-up nodig is voor aneurysmata welke adequaat geoccludeerd zijn bij de eerste controle na zes maanden. Adequaet geoccludeerde aneurysmata zijn deze welke volledig geoccludeerd zijn of een kleine opening in de hals van het aneurysma vertonen (Klasse 1 en 2 van de Roy en Raymond classificatie (R&R)). In een groep patiënten met adequaat geoccludeerde aneurysmata na zes maanden hebben we gekeken naar de occlusie status op lange termijn en onderzochten de relatie tussen Klasse 2 R&R occlusie bij zes maanden en late rekanalisatie. We vergeleken onze resultaten met die van de grotere multicenter LOTUS studie van Ferns et al, waar onze patiënten deel van uitmaakten. In **Hoofdstuk 7** zijn deze resultaten beschreven. Drie van de 62 onderzochte patiënten (4,8%, 95% Confidence Interval (CI) 1,3-14,4%) met in totaal 71 aneurysmata (2,5%, 95%CI 1,1-12,7%) vertoonden late rekanalisatie. Geen van deze drie gerekanaliseerde aneurysmata is echter opnieuw behandeld (0,0%, 95%CI 0,0-6,4%). Alle drie de aneurysmata waren volledig geoccludeerd (Klasse 1 R&R) aan het eind van de coiling procedure en bij follow-up na zes

maanden. Deze resultaten waren vergelijkbaar met die van de LOTUS studie, wat leidde tot de conclusie dat lange termijn follow-up, althans tussen vijf en tien jaar na behandeling, niet efficiënt is met betrekking tot het ontdekken van een behandeling vergende rekanalisatie van een gecoild aneurysma, voor patiënten die adequaat geocludeerde aneurysmata bij zes maands follow-up hebben. Bovendien: aangezien er geen relatie gevonden kon worden tussen Klasse 2 R&R en late rekanalisatie zou de beoordeling van de occlusiestatus bij follow-up eenvoudigweg gegeven kunnen worden als 'adequaat' of 'inadequaat'.

In **Hoofdstuk 8** wordt een kosteneffectiviteit studie beschreven van verschillende beeldvormende modaliteiten bij patiënten met een non-traumatische SAB. CTA, CEMRA en DSA en combinaties van CTA of CEMRA met DSA werden geëvalueerd met behulp van een beslissingsmodel dat de kosten en de effectiviteit in 'quality adjusted life years' (QALY's) voor een cohort van 1000 patiënten berekent voor een periode tot één jaar na behandeling. Verschillen in kosten en effectiviteit worden verklaard door de kosten van de beeldvormende modaliteit en door de effecten van verschil in sensitiviteit en specificiteit van deze modaliteiten voor de detectie van aneurysmata en het bepalen van coilbaarheid. Ons model toont aan dat DSA als diagnostische modaliteit kosteneffectiever is dan alleen CTA of CEMRA voorafgaand aan een behandeling. Maar een strategie waarbij CTA gevolgd wordt door DSA indien geen aneurysma gevonden wordt of indien een aneurysma op CTA niet coilbaar lijkt, is iets kosteneffectiever dan DSA alleen. Het verschil in kosten van deze strategie met DSA alleen lijkt minimaal (0,1%: 41 Euro extra op totale één jaars kosten van bijna 40.000 Euro), maar zal in de praktijk hoger zijn zoals in Hoofdstuk 8 wordt uitgelegd.

De resultaten van in dit boek beschreven onderzoeken en de resultaten uit andere publicaties als beschreven in Hoofdstuk 1 leiden in **Hoofdstuk 9** tot negen voorstellen met betrekking tot diagnostiek en behandeling van patiënten met een SAB. Deze voorstellen staan open voor discussie en kunnen een basis vormen voor verder onderzoek. Enkele suggesties voor zulk onderzoek worden aan het eind van Hoofdstuk 9 gegeven.

